



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias
Departamento de Patología Animal

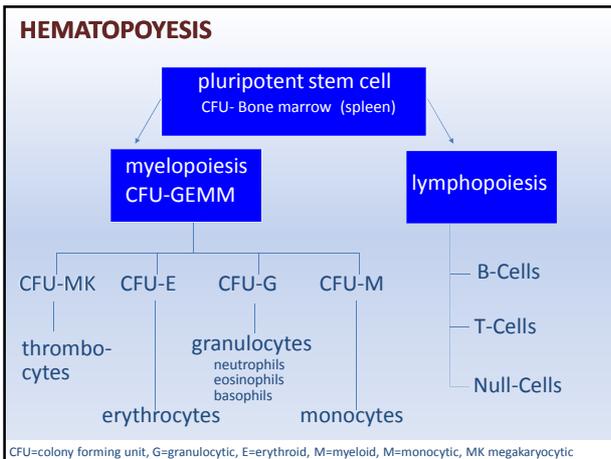
Desórdenes Leucocitarios

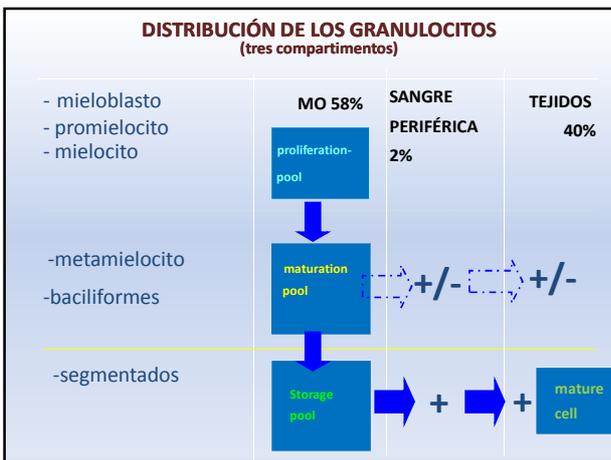
Ana María Ramírez Kamann, MV
Unidad Patología Clínica
2011
anramire@uchile.cl

Desórdenes Leucocitarios

1. Introducción general
2. Tipos:
 - Funciones
 - Interpretando cambios en los valores sanguíneos
3. Cambios morfológicos
4. Patrones generales de los desórdenes leucocitarios

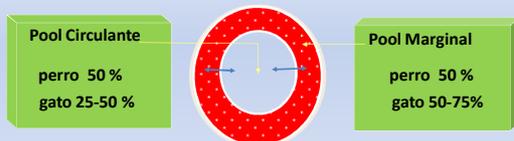
1. INTRODUCCIÓN GENERAL







DISTRIBUCION DE GRANULOCITOS EN LA SANGRE PERIFÉRICA EN CANINOS Y FELINOS EN REPOSO



APLICACIONES PRÁCTICAS:

1. CÓMO EVALUAR LEUCOCITOS:

MO:
biopsia/aspirado

Muestra sangre → -fácil de obtener
-refleja el equilibrio entre los diferentes compartimentos

Citología de tejido

2. Epinefrina produce un rápido recambio del pool marginal al circulante, especialmente en el gato

PRUEBAS BÁSICAS DE EVALUACIÓN EN EL LABORATORIO

- CTL (Cuenta Total de Leucocitos)
(manual, automática o estimada al frotis)
- Cuenta diferencial de leucocitos
(tipificación y evaluación morfológica)

2. TIPOS DE LEUCOCITOS: FUNCIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS CAMBIOS EN SANGRE

TIPOS DE LEUCOCITOS

- GRANULOCITOS:

Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos

- MONOCITOS

- LINFOCITOS

Perros, gatos, cerdos y caballos poseen más granulocitos (neutrófilos) en sangre periférica.
Bovinos, ovinos y cabras tienen más linfocitos en sangre periférica.

NEUTROFILOS

FUNCIÓN:

- fagocitosis en condiciones inflamatorias e infecciosas
- Rol central en el proceso inflamatorio y diversas funciones (ej. secreción citoquinas)



generalmente
los cambios en neutrófilos



cambios en CTL

Vida media
7 - 14
horas

NEUTROFILIA (causas)

- Fisiológicas, respuesta no inflamatoria:
 - efecto Epinefrina (cambio p. marginal a p. circulante)
 - efecto Glucocorticoide (aumenta producción y liberación)
- Reactivas, respuesta inflamatoria:
 - Infección (local – sistémica)
 - Necrosis / Injuria
 - Enf. inmunomediadas
 - Tumores
 - desordenes mieloproliferativos

Cualquier proceso que produzca una respuesta inflamatoria



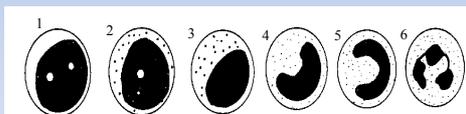
Neutrofilias, Mecanismos

- Pseudoneutrofilia: Frente a la liberación de epinefrina o norepinefrina (estrés físico o emocional) → neutrofilia transiente por demarginación de los neutrófilos del pool que circula adosado a los vasos sanguíneos.
- Liberación de corticoides endógenos (estrés) o administración de corticoides exógenos → neutrofilia por salida de neutrófilos desde compartimiento de reserva de M.O, por inhibición del paso hacia los tejidos y en menor medida por demarginación.
- Procesos infecciosos e inflamatorios determinan liberación de citoquinas que en M.O → GRANULOPYESIS → RESERVA → SALIDA NEUTRÓFILOS.

NEUTRÓFILOS EN LA CUENTA DIFERENCIAL

La maduración va de izquierda a derecha.
Una desviación a la izquierda significan más células inmaduras, una desviación a la derecha más células maduras/envejecidas.

<----- left shift ----- right shift ----->



1-mieloblasto, 2-promielocito, 3-mielocito, 4-metamielocito, 5-baciliforme, 6-granulocito segmentado

DESVIACIÓN A LA IZQUIERDA

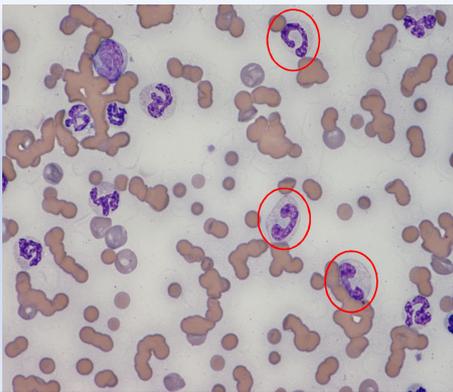
Un incremento en neut. Inmauros (ej. Bac y meta) se conoce como desviación a la izquierda y es un signo de inflamación



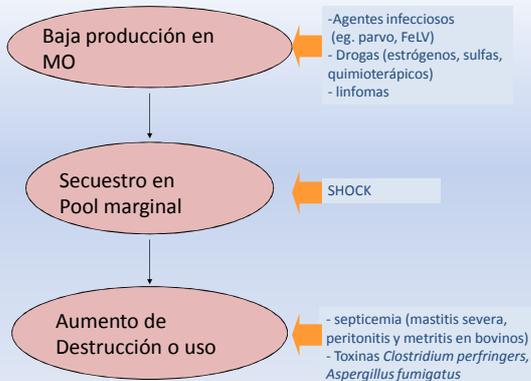
-si el número de neutrófilos está aumentado es una **desviación izq. Regenerativa** (respuesta apropiada a inflamación aguda)

- Si el número de neutrófilos está en el rango o disminuído, es una **desviación izq. Degenerativa** (Px reservado o malo, excepto en bovinos)

Neutrófilos baciliformes, *perro*



NEUTROPENIA (causas principales)



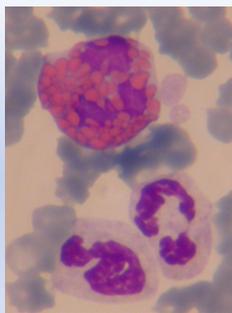
Neutropenias, Mecanismos

- Excesiva demanda tisular: Primeras etapas de infecciones sobreagudas (parvovirus canina, salmonelosis equina) → TODAS las células al foco de infección → neutropenias marcadas.
- Efecto de toxinas y citoquinas en anafilaxis → secuestro de neutrófilos en pool marginal.
- En granulopoyesis inefectiva se deprime tanto proliferación como maduración en M.O → disminuye salida de neutrófilos a sangre.

EOSINOFILOS

ALGUNAS FUNCIONES

- inactivación de histamina
- inhiben generación edema
- fagocitosis
- vida media <1 hora canino



Eosinofilo, equino. Apariencia varia con la especie.

Son esenciales en la respuesta a alergias y la defensa antiparasitaria helmíntica
Elevados en mucosas (pulmones)

EOSINOFILIA (principales causas)

Genéticas y fisiológicas (Pastor alemán, estro, preñez, parto reciente)
Generalmente transitorias (debido a la ↓ vida media en sangre).
Frente a eosinofilia persistentes → sospecha de leucemia eosinofílica.

- Patologías que estimulan liberación de histamina.
- Patologías que determinan formación en gran cantidad de complejos Ag-Ac (principalmente IgE) en circulación.
- Enfermedades crónicas pulmonares, de piel, útero y tracto gastrointestinal.
- Parasitismos en fase de migración.
- Daños tisulares (piel, pulmones, GI y útero)

EOSINOPENIA (principales causas)

- Frente a liberación de catecolaminas (efecto β-adrenérgico).
- Por acción de corticoides (estrés o exógenos).
- Por migración hacia los tejidos (inicio de infecciones agudas).

BASOFILOS

FUNCION

- proinflamatoria ya que liberan histamina
- Anticoagulante ya que contienen heparina
- Escasos en circulación (<1%)



Basofilo, equino. Diferentes según la especie.



BASOFILOS

BASOFILIA

- Generalmente asociado a eosinofilia como parte de las reacciones de hipersensibilidad.
- Leucemia basofílica.

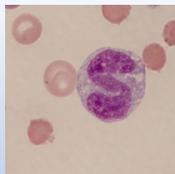
BASOPENIA

- Rara y de significado desconocido. Son células que no se observan normalmente en circulación.

MONOCITOS

FUNCION

- Fagocitosis y microbicida
- presentación de antígenos
- secreción de citoquinas
- se transforman en macrófagos tisulares
- Vida media de 4,5 – 10 horas



Son semejantes en diversas especies



MONOCITOSIS (causas)

- Inflamación crónica principalmente bacteriana granulomatosa, eg. Listeriosis, TBC, Actinobacilos
- Inflamación cuadros hemolíticos, eg. Babesiosis equina
- Monocitosis transitoria, algunos días después de la fase aguda inflamatoria
- Incremento de glucocorticoides principalmente en perros
- Neoplasias monocíticas o mielo-monocíticas

MONOCITOPENIA (causas)

- Por efecto de corticoides endógenos y exógenos en todas las especies excepto caninos.
- En algunas inflamaciones agudas por rápida demanda tisular.
- Pueden no tener significado clínico.

LINFOCITOS

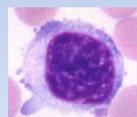
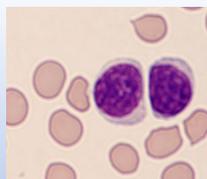
FUNCION

- Inmunidad Humoral (Ac)
- Inmunidad celular.

Células B y T no son diferenciables morfológicamente

- Vida media corta
- Vida media larga

Recirculación linfocitaria



LINFOCITOSIS (causas)

FISIOLÓGICA

- Mobilización de células (drenaje linfático)
- Liberación epinefrina (i.e. Gato asustado) Los felinos poseen una gran población de linfocitos en el pool marginal.

PATOLÓGICA

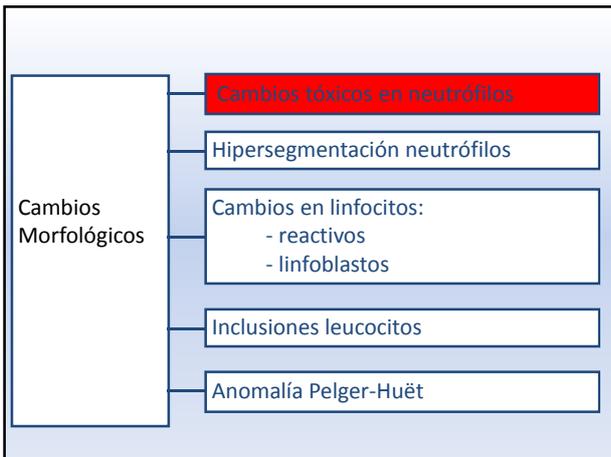
- Estimulación antigénica (i.e. vacunación)
- Neoplasias linfoides
- Enfermedades supurativas crónicas

LINFO(CITO)PENIA (causas)

Baja linfopoyesis:

- Aumento glucocorticoides, destruye linfocitos en sangre y ganglios, baja la proliferación
- Infección aguda, sepsis, endotoxemia por incremento de la liberación de glucocorticoides endógenos.
- radiación
- Síndrome inmonodeficiencia FIV, HIV
- algunas neoplasias FeLV

3. CAMBIOS MORFOLÓGICOS



Neutrófilos Tóxicos

Indican inflamación severa generalmente por infecciones bacterianas. Se pueden observar en inflamación sin haber desviación a la izquierda.

EVALUACIÓN DE TOXICIDAD SEGÚN SU GRADO:

- basofilia de citoplasma
- cuerpos de Dohle
- citoplasma espumoso (vacuolización)
- granulación tóxica
- cariólisis
- neutrófilos gigantes y/o degenerados

Porcentaje de células con cambios tóxicos : %

- leve 5 - 10
- moderado 11 - 30
- marcado > 30

Un aumento en el grado de toxicidad y el % de células con cambios tóxicos indican procesos inflamatorios o infecciosos severos.

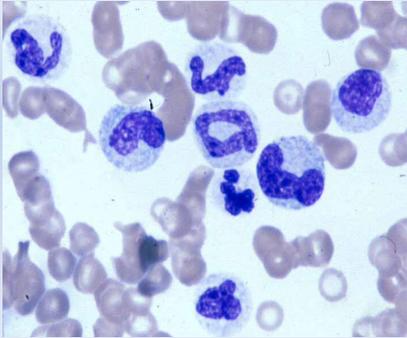
CAMBIOS TÓXICOS EN NEUTRÓFILOS

Neutrófilos tóxicos, eritrocito nucleado, perro

CAMBIOS TÓXICOS NEUTRÓFILOS

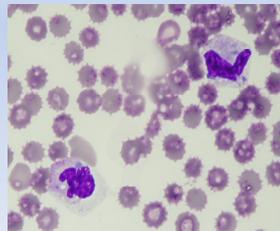
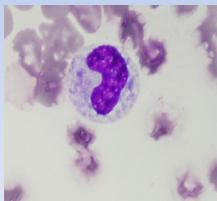
Citoplasma basofílico, neutrófilos gigantes, **perro**

Persistencia de RNA y ribosomas en el citoplasma luego de la maduración



CAMBIOS TÓXICOS NEUTRÓFILOS

Neutrófilos tóxicos con citoplasma basofílico y espumoso, cuerpos de Dohle y granulación tóxica, vacuolización **perro**



Cambios Morfológicos

Cambios tóxicos en neutrófilos

Hipersegmentación neutrófilos

Cambios en linfocitos:
- reactivos
- linfoblastos

Inclusiones leucocitos

Anomalia Pelger-Huët

Hipersegmentación

Neutrófilos envejecidos con >5 lobulos en el núcleo o que han sido retenidos en circulación por un tiempo superior al usual.

Se pueden producir por:

- Aumento de glucocorticoides
- Estados finales de enfermedad inflamatoria crónica

Se pueden considerar como un signo de toxicidad.

Desviación a la derecha.

HIPERSEGMENTACIÓN NEUTRÓFILOS

Neutrófilo hipersegmentado, *perro*



Cambios Morfológicos

Cambios tóxicos en neutrófilos

Hipersegmentación neutrófilos

Cambios en linfocitos:
- reactivos
- linfoblastos

Inclusiones leucocitos

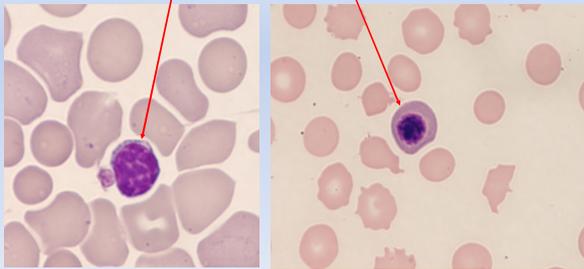
Anomalia Pelger-Huët

Linfocito (pequeño): el núcleo está adosado a la membrana citoplasmática y no es compacto o picnótico como en los EN. El citoplasma es celeste. El tamaño es semejante al eritrocito maduro.
Relación núcleo:citoplasma es 2:1

Eritrocito Nucleado (EN): el tamaño y posición del núcleo varían con la maduración y se hace más picnótico. Relación núcleo citoplasma también varía con la maduración, pero es menor que en linfocitos. El color del citoplasma es semejante en estados más inmaduros y varía a rosado en células más maduras. El núcleo presenta una estructura denominada "rueda de carreta"

COMPARACIÓN LINFOCITO NORMAL Y ERITROCITO NUCLEADO

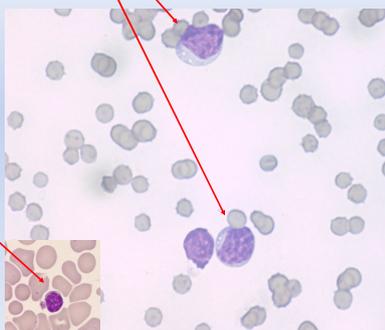
linfocito - EN, *perro*



CAMBIOS EN LINFOCITOS

Linfocitos reactivos, *perro*

Linfocito pequeño



CAMBIOS EN LINFOCITOS

*linfoblastos, **perro** más grandes,
1 a 5 nucleolos, asociado a procesos proliferativos*

Linfocito pequeño

Cambios Morfológicos

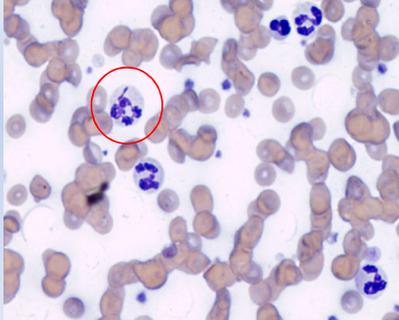
- Cambios tóxicos en neutrófilos
- Hipersegmentación neutrófilos
- Cambios en linfocitos:
 - reactivos
 - linfoblastos
- Inclusiones leucocitos**
- Anomalia Pelger-Huët

PARASITOS

*ehrlichia en un neutrófilo, **perro***

BACTERIAS

Neutrófilo con bacteria fagocitada, *perro* signo de inflamación séptica.



Cambios Morfológicos

Cambios tóxicos en neutrófilos

Hipersegmentación neutrófilos

Cambios en linfocitos:
- reactivos
- linfoblastos

Inclusiones leucocitos

Anomalia Pelger Huët

PELGER-HUËT

Alteración en la maduración del núcleo de los granulocitos.

- Perro, gato, conejo, humano
- Adquirida o hereditaria

La mayoría de los neutrófilos (y otros granulocitos) se observan con núcleos en banda o meta con cromatina compacta y madura. Esto le da un aspecto inmaduro.

La cuenta total de leucocitos no se ve afectada, pero aparece desviación a la izquierda degenerativa.

Condición benigna sin aparente significado clínico.

PELGER-HUËT



**4. PATRONES GENERALES DE
DESÓRDENES LEUCOCITARIOS**

**USOS CLÍNICOS DE LOS CAMBIOS EN CLT
VENTAJAS**

Los cambios ayudan a:

- Detectar la existencia de enfermedad inflamatoria.
- Determinar el pronóstico y monitorear tratamiento.
- Detectar **neoplasias hemopoyéticas**.

Se recomienda, si es posible, interpretar los Resultados a través de exámenes seriados

USOS CLÍNICOS DE LOS CAMBIOS EN CLT LIMITANTES

- Generalmente no identifica el agente etiológico específico
- No indica el lugar exacto de la inflamación
- Podría no identificar un proceso inflamatorio, i.e.:
 - inflamaciones leves, no invasivas o crónicas
 - una inflamación generalizada causaría menores cambios en CTL comparado con una local

CAUSAS COMUNES EN LOS CAMBIOS DE CTL

NO INFLAMATORIAS:

- Leucograma stress
- Leucocitosis fisiológica
- Leucemias
- Respuesta a anemia

INFLAMATORIAS:

- Reacción leucemoide
- Leucograma de la Inflamación

EPINEFRINA

- **Leucocitosis fisiológica:**
 - Transitorio
 - Neutrofilia y en algunos casos linfocitosis
 - Asociado a liberación de catecolaminas
 - Se evidencia pocos minutos post-estímulo (<4 horas postestímulo)

Ejemplos:

- Ejercicio intenso
- Gestación a término (caninos y bovinos)
- Miedo o excitación (felinos y equinos)
- Post-prandial (caninos y porcinos)

Considerar estos aspectos antes de tomar una muestra.

GLUCOCORTICOIDE

- Reacción estrés:

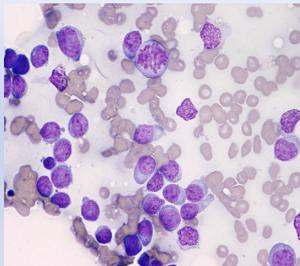
- Fenómeno transitorio
 - Neutrofilia, linfopenia, eosinopenia y sólo en caninos: monocitosis
 - Debido a la acción de corticoides endógenos o exógenos (>4 horas postestímulo)
 - Siempre considerar que los inicios de una enfermedad determinan un estado de estrés.

RESPUESTA REGENERATIVA A ANEMIAS

-Asociada con anemias muy regenerativas.
-Generalmente aparece una neutrofilia con DJ, a veces trombocitosis, como resultado de una estimulación no específica de la MO por la EPO



LEUCEMIAS



En algunos casos de leucemia hay un incremento persistente del leucocito afectado en sangre

LEUCOGRAMA DE LA INFLAMACIÓN

Generalmente se observa:

- Leucocitosis
- Neutrofilia
- Desviación a la izquierda

Además, también puede haber:

- Cambios tóxicos en neutrófilos
- Monocitosis (especialmente en inflamación crónica)
- Leucopenia
- PPT aumenta por cambios en las proteínas de fase aguda inflamatoria.

REACCIÓN LEUCEMOIDE

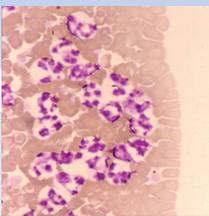
Incremento muy marcado en el número de leucocitos debido a una respuesta inflamatoria (igual o $>100 \times 10^9/L$)
que debe ser diferenciada de las Leucemias !

Leucocitosis extrema, DI marcada regenerativa

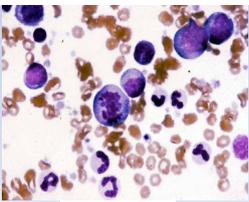
Ejemplos:
 -piometra
 -absesos

DIFERENCIA REACCIÓN LEUCEMOIDE Y LEUCEMIA:

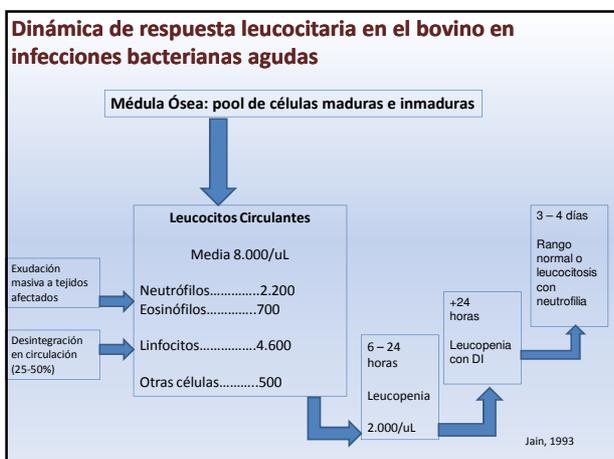
- evidencia clínica de inflamación (con respuesta a tratamiento antiinflamatorio)
- pueden aparecer neutrófilos tóxicos en reacción leucemoide
- Es un proceso reactivo temporal



Reacción Leucemoide



Leucemia



LEUCOPENIA

En diversas especies el neutrófilo es la célula predominante, por lo que la **leucopenia** generalmente es por causa de **neutropenia**. Sin embargo, en el bovino, predominan los linfocitos, y las **leucopenias** son generalmente por **linfopenias**.

Causas principales:

-Consumo excesivo en enfermedad inflamatoria:
e.g. Peritonitis, Septicemia

-Daño en MO:

- Agentes infecciosos: *FeLV*, *parvovirus*, *Ehrlichia canis*
- Drogas: estrógenos/quimioterapia
- neoplasia

Grado de respuesta leucocitaria en diferentes especies

species	Neu/Lym Ratio	Leukopenia (x10 ⁹ /L)	Leukocytosis (x10 ⁹ /L)		
			mild	moderate	severe
dog	1.1-3.5	< 6	18-30	30-50	50-100
cat	1.8	< 6	20-30	30-50	50-75
horse	1.1	< 5	12-18	18-30	over 30
cattle	0.5	< 4	12-20	18-25	over 25

Caballos y bovinos tienen respuestas leucocitarias menos pronunciadas y sus cambios son más significativos.

VARIACIONES LEUCOCITARIAS SEGÚN SU CAUSA

	WBC	Seg	Band	Lymph
Epinephrine induced	↑	↑	-	↑ (cat)
Glucocorticoids ¹	↑	↑	-	↓
Acute Inflammation	↑	↑	↑	↓/-
Chronic Inflammation ²	↑/-	↑/-	↑/-	↑/-
Overwhelming ³	↓	↓	↑/-	↓/-

↑ = increased, ↓ = decreased, - = no change, ↑/- = variable

- 1 eosinopenia en todas las especies y monocitosis en el perro.
- 2 puede causar monocitosis
- 3 MO no es capaz de enviar a tiempo los leucocitos requeridos

• Leucocitosis leve:

Canino y felino: 20.000-30.000 células/ μ l

Ruminates 15.000 células/ μ l

Equinos 15.000- 20.000 células/ μ l

Porcinos 15.000-20.000 células/ μ l

• Leucocitosis moderada:

Canino y felino 30.000- 50.000 células/ μ l

Ruminates 15.000 20.000 células/ μ l

Equinos 20.000-30.000 células/ μ l

Porcinos 20.000-30.000 células/ μ l

• Leucocitosis Marcada

Canino y felino >50.000 células/ μ l

Ruminates >20.000 células/ μ l

Equinos > 30.000 células/ μ l

Porcinos >30.000 células/ μ l
